

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/14344 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08126

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. August 2000 (21.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 494.1 26. August 1999 (26.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): IBFB GMBH PRIVATES INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG UND BE-RATUNG [DE/DE]; Karl-Heine-Strasse 99, 04229 Leipzig (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERRMANN, Konrad [DE/DE]; Stieglitzstrasse 78, 04229 Leipzig (DE).

LEISTNER, Siegfried [DE/DE]; Klingenthaler Strasse 1, 04346 Leipzig (DE). WIPPICH, Petra [DE/DE]; Fuhsbütteler Damm 92, 22335 Hamburg (DE).

(74) Anwalt: NENNING, Peter; Lössniger Strasse 70, 04275 Leipzig (DE).

(81) Bestimmungsstaat (national): US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: POLYCYCLIC PYRIMIDINE-2,4(1H, 3H)-DIONE WITH FUNCTIONALIZED ALKYL RADICALS IN 1- AND/OR 3-POSITION, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: MEHRCYCLISCHE PYRIMIDIN-2,4(1H, 3H)-DIONE MIT FUNKTIONALISIERTEN ALKYLRESTEN IN 1- UND/ODER 3-POSITION, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: Polycyclic pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione having functionalized alkyl radicals in 1-and/or 3-position; method for its preparation and pharmaceutical preparations therefrom; the aim of the invention is to produce and characterize the title compounds and determine their physiological activity. That aim is achieved by providing synthesis pathways, by producing the substances and by providing the specific characteristics of the substance. In pharmaceutical preparations, the substances produced develop a remarkable collagen-inhibiting effect. 1-(3-mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazoline-2,4(1H, 3H)-dione is cited as an example.

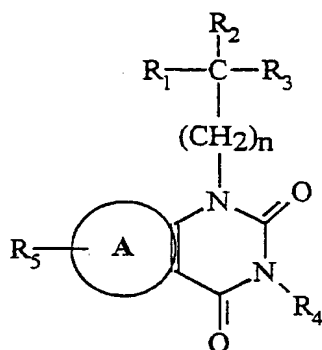
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung hat die Aufgabe, die Titelverbindungen herzustellen, zu charakterisieren und ihre physiologische Wirksamkeit zu bestimmen. Die Aufgabe wird gelöst durch die Angabe von Synthesewegen, Herstellung der Stoffe und Angabe substanzspezifischer Charakteristika. In pharmazeutischen Zubereitungen entwickeln die hergestellten Stoffe bemerkenswerte kollagenaseinhibierende Wirkung. Als Beispiel wird 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H, 3H)-dion angeführt.

WO 01/14344 A2

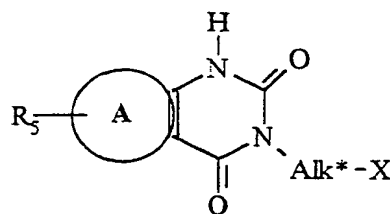
Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position der allgemeinen Formeln Ia und Ib,



(Ia)



(Ib)

worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto und Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ Wasserstoff, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)),

X Mercapto, Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

A anellierter Benzoring mit

R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder 6,7-Dimethoxy

oder

in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,
der gegebenenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem
Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist,

sowie deren Tautomere und Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, bei denen die Inhibierung von Kollagenasen und artverwandter Metalloproteasen einen Beitrag zur Heilung bzw. Abschwächung der durch diese Enzyme verursachten Symptome bewirkt.

Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind in der Fachliteratur bislang noch nicht beschrieben. Eine Ausnahme bildet eine Verbindung nach der allgemeinen Formel Ib mit R⁵ = H und Alk* = CH₂-CH₂-CH(CH₃)- und X = SH. Diese Substanz ist als 3-(Mercapto-3-methylpropyl)chinazolin-2,4(1H,3H)dion mit Alkyl = C₄ verzweigt in der EP 0 454 060 beschrieben worden. Ihr wird eine immunstimulierende und immunrestaurative Wirkung zugeschrieben, so dass sie bei Immunerkrankungen und Virusinfektionen eingesetzt werden kann.

In der DD 293 816 beschreibt der Anmelder in Formelbild II ein Chinazolin, das für den Fall von n = 2 und R² = CH₃ als 3-(Mercapto-3-methylpropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)dion angesprochen werden kann. Es dient als Ausgangsstoff zur Synthese von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen. Ähnlich wird in DD 293 817 verfahren, in der das Formelbild II für n = 2 und R² = CH₃ dem 3-(Mercapto-3-methylpropyl)chinazolin-2,4(1H,3H)dion entspricht und diese Substanz als Zwischenprodukt eingesetzt wird.

Es ist bekannt, daß physiologisch die enzymatische Aktivität einer strikten, abgestimmten Regulation zwischen Aktivierung und Hemmung unterliegt. Eine ungebremste enzymatische Aktivität dieser Enzyme führt besonders bei den rheumatischen Erkrankungen zum Abbau der Knorpelsubstanz und – pathophysiologisch bedeutsam – zu chronisch-schmerzhaften Veränderungen an den Gelenken.

Ein weiteres Beispiel der pathologischen Wirkung von Kollagenasen ist bei der Metastasierung von Tumoren gegeben. Sekretierte Kollagenasen bahnen sich einen Weg durch dichtes kollagenes Bindegewebe und ermöglichen es dadurch den Krebszellen aus dem Tumorverband auszuwandern und an anderer Stelle Tochtergeschwülste zu bilden.

Als weiteres relevantes medizinisch/kosmetisches Ergebnis unzureichend gebremster Einwirkung von Kollagenasen ist das UV-induzierte Erythem zu nennen, das u.a. als Folge einer intensiven Sonnenbestrahlung auftritt. Durch die UV-Strahlen des Sonnenlichtes bzw. von Bräunungsgeräten werden u.a. Kollagenasen in der bestrahlten Haut aktiviert, die in der Folge Kollagen des Bindegewebes und der Blutkapillaren spalten und dadurch für die Symptome eines Sonnenbrandes verantwortlich sind.

Bei den exemplarisch aufgezeigten pathologischen Wirkungen der enzymatischen Aktion von Kollagenasen, können deren Folgeerscheinungen durch stabile Inhibitoren verhindert werden. Es ist naheliegend, die Vorstellung zu realisieren diese Enzyme durch spezifische Inhibitoren gezielt zu hemmen, um dadurch z.B. eine fortschreitende Knorpeldestruktion bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu unterbrechen.

Es sind bereits Verfahren zur Gewinnung von Verbindungen mit kollagenaseinhibierender Wirkung bekannt. Diese Wirkstoffe besitzen in aller Regel eine proteinogene Struktur, die eine Verwandtschaft zu natürlichen Inhibitoren aufweisen, bei denen es sich um spezielle Proteine handelt. Diese proteinogen oder pseudo-proteinogenen Substratanaloga besitzen als essentielles Strukturelement eine zinkbindende Gruppe, die das Zink-Ion im aktiven Zentrum der Metallionen-abhängigen Kollagenasen chelatisiert.

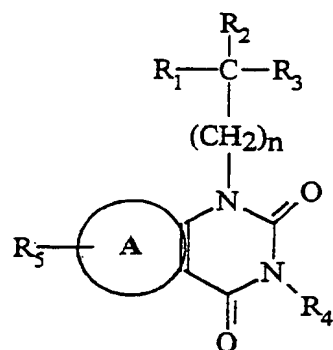
Bezüglich einer therapeutischen Anwendung weisen derartige proteinogene Wirkstoffe eine Reihe von Nachteilen wie ungenügende Resorbierbarkeit, in aller Regel kurze Halbwertszeiten sowie nur eine geringe Stabilität auf.

Es besteht daher ein Bedürfnis, Arzneimittel mit nicht-proteinogener Struktur zu entwickeln, die die Nachteile proteinogener Wirkstoffe nicht aufweisen. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach solchen neuen Wirkstoffen mit kollagenaseinhibierenden Eigenschaften, die ausreichend stabil und gut resorbierbar sind sowie eine Affinität zum Zink-Ion des aktiven Zentrums der Kollagenasen aufweisen.

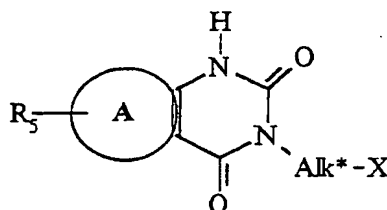
Die Erfindung hat die Aufgabe, neue chemische Substanzen mit nicht-proteinogener Struktur aufzufinden, die vorzugsweise eine kollagenaseinhibierende Wirkung aufweisen. Es ist weiter die Aufgabe dieser Erfindung, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen als auch entsprechender Arzneimittel zu entwickeln, welche diese Verbindungen enthalten.

Die Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Die abhängigen Ansprüche betreffen vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen mehrcyclischen Pyrimidin-2,4(1H,3H)dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position besitzen die allgemeinen Formeln Ia und Ib,



(Ia)



(Ib)

worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto, oder Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ H, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-) und unverzweigt),

X Mercapto, Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

A anellierter Benzoring mit

R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder 6,7-Dimethoxy

oder

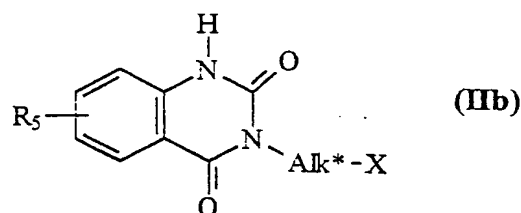
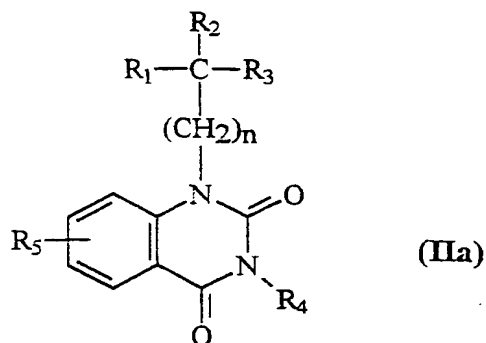
in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,

der gegebenenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch ihre Salze, insbesondere ihre pharmakologisch geeigneten Salze verstanden, besonders die Natrium- und Ammoniumsalze, sowie auch ihre Tautomeren.

Die Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind neue chemische Substanzen mit enzyminhibitorischer, vor allem aber kollagenaseinhibierender Wirkung, aufgrund deren sie in der Human- und Veterinärmedizin vorteilhaft einsetzbar sind. Weiterhin ermöglichen diese Substanzen weiterführende Umsetzungen zu Verbindungen mit analogem oder verändertem Wirkprofil.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind als besondere Ausführungsform der Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa und IIb hervorzuheben,

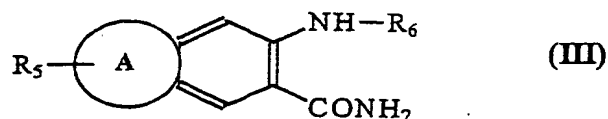


worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Alk, Alk*, n und X die oben genannten Bedeutungen besitzen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sowohl als solche als auch in ihrer tautomeren Form vorliegen, ferner auch als Salze, insbesondere als pharmazeutisch unbedenkliche Alkali- oder Ammoniumsalze.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, worin R_3 Mercapto und R_4 Wasserstoff bedeuten, sind gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

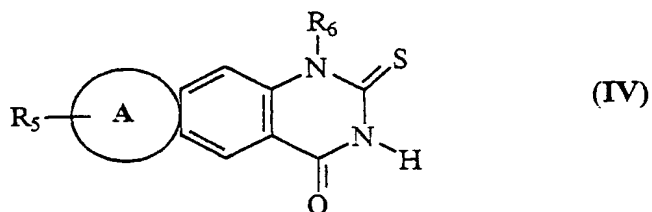
(A) Umsetzung von 2-(Alkenylamino)-1-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel III,



worin R_6 Alkenyl (C_3-C_6), wie z. B. Allyl, Methallyl, Crotyl, 1-Buten-4-yl, 3-Penten-1-yl und 3-Hexen-1-yl und

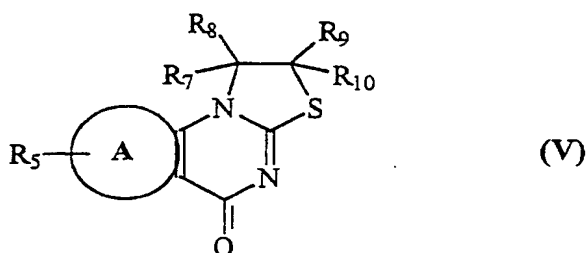
A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,
mit einem das $-C=S$ -Strukturelement übertragenden Agens, wie Thiophosgen, Thioharnstoff, Ammonium- oder Alkalithiocyanat/Salzsäure, 1,1'-Thiocarbonylbisimidazol oder Benzoyl-isothiocyanat in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel,
- Rühren des Reaktionsansatzes,

- Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum,
- Hinzufügen von verdünnter Alkalilauge und mäßiges Erwärmen bis etwa 60° C,
- Abtrennen ungelöster Bestandteile durch Filtration,
- Abkühlen und Ansäuern des Filtrates,
- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



worin A, R₅ und R₆ dasselbe wie oben bedeuten,

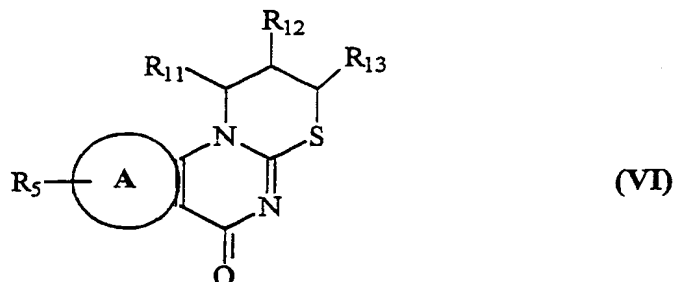
- mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin

R₇, R₈, R₉ und R₁₀ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- bzw. Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R₅ dasselbe wie

oben bedeuten,

- in einem Vakuum-Exsikkator über Kaliumhydroxyd oder
- Einrühren der obigen Verbindungen in eine verdünnte, wäßrige Natriumcarbonatlösung,
- Isolieren der Verbindungen,
- Erhitzen dieser Verbindungen in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R₄ ausnahmslos Wasserstoff bedeutet.

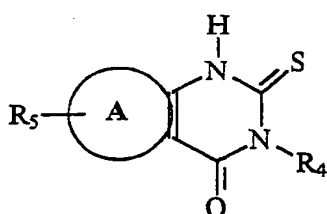
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, worin

R₃ Mercapto, R⁴ H, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 1 oder 2 und Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

B) Umsetzung von bi- und tricyclischen 3-Alkyl(bzw. Benzyl oder Phenyl)-pyrimidin-4(3H)-on-2(1H)-thionen der allgemeinen Formel VII,



(VII)

worin R⁴ H, Alk, Benzyl, Phenyl, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, mit 1,ω-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,



(VIII)

worin

m 2, 3 oder 4 und

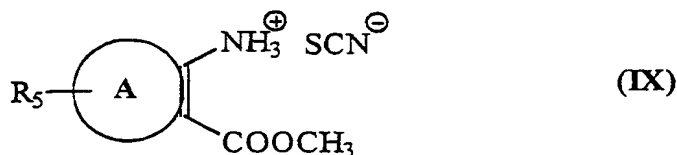
Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel,

- vorzugsweise in Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumcarbonat, durch längeres Rühren bei Raumtemperatur,
- Zugabe von verdünnter Salzsäure,
- längerem Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Filtration der heißen Reaktionslösung,
- Abkühlen und Aufbewahren der Lösung bei 4° C
- unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin R_3 Mercapto, R^4 H, Alk, Benzyl, Phenyl, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

oder

(C) Umsetzung von 2-Ammoniumcarbonsäuremethylesterthiocyanaten der allgemeinen Formel IX,



worin A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1, ω -Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,

worin

m 2 oder 3 und

Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

- Erhitzen der Reaktionspartner unter Rühren bis zum Rückfluß,
- Abkühlen und Isolieren des Niederschlages,
- Waschen mit Diethylether und Trocknen,
- Lösen des Niederschlages in Wasser,

- Filtrieren der Lösung und Zugabe von verdünnter Natronlauge bis pH 10,
- Isolierung des ausgefallenen Niederschlages und Waschen mit Wasser,
- Trocknen des Niederschlages und intensives Schütteln mit Chloroform,
- Isolierung des Niederschlages und Trocknen,
- Umkristallisieren mit einem Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol, unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel V, gewonnen durch Umsetzung mit Dibromethan,

worin R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

bzw. der Verbindung der allgemeinen Formel VI, gewonnen durch Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan

worin R_{11} , R_{12} , R_{13} Wasserstoff und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. VI in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

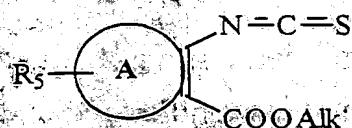
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren,

worin R_1 , R_2 , R_4 Wasserstoff, R_3 Mercapto, n 1 oder 2 und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

worin Alk^* n-Butylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), X Mercapto und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

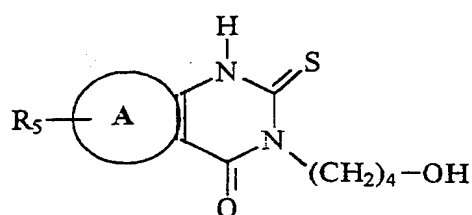
(D) Umsetzung von 2-Isothiocyanato-1-carbonsäureester der allgemeinen Formel X,



(X)

worin in Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,
mit 4-Aminobutan-1-ol bei Raumtemperatur unter intensivem und längerem Rühren

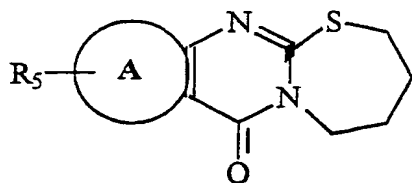
- Hinzufügen von Wasser unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



(XI)

worin A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes und Isolieren des Kristallisates,
- Hinzufügen von wäßriger Natriumcarbonatlösung zum Kristallisat bis etwa pH 9,
- Isolieren des Kristallisates, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-a]pyrimidin-7-one der allgemeinen Formel XII,



(XII)

worin A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel XII in sehr verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser wäßrigen Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats

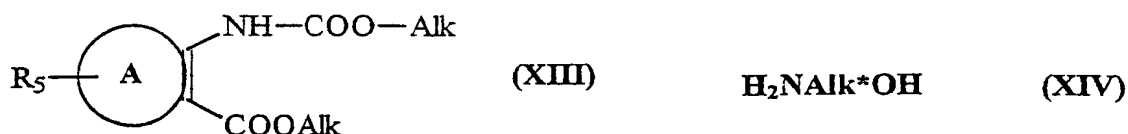
unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren, worin

Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(E) Umsetzung von 2-Alkoxycarbonylamino-1-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel XIII,



worin Alk Alkyl (C₁-C₃) und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

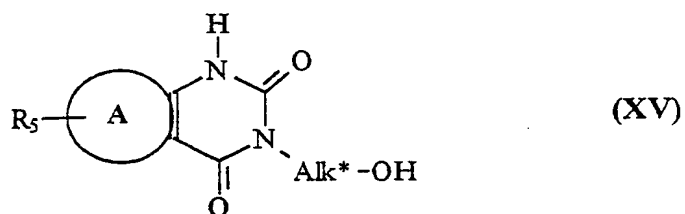
mit Aminoalkanolen der allgemeinen Formel XIV,

worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)) bedeuten,

durch Erwärmen in prinzipiell bekannter Reaktion,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,

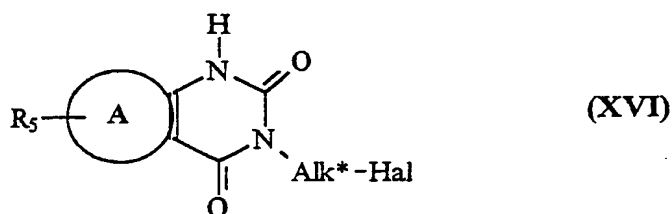
- Zugabe von Wasser und verdünnter Salzsäure bis etwa pH 4,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω -Hydroxyalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XV,



worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)) und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XV mit konzentrierter Salzsäure, Phosphortrichlorid oder Phosphoroxidchlorid, vorzugsweise jedoch mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure, durch

- Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω -Haloalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XVI,



worin Hal Chlor oder Brom und Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI in einem hochsiedenden, polaren Lösungsmittel mit Thioharnstoff,

- Erhitzen unter Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Zugabe von Wasser und verdünnter Natronlauge bis zum Erreichen eines alkalischen pH-Wertes,
- Nach Aufklaren der Lösung filtrieren und
- Zugabe von verdünnter Salzsäure bis etwa pH 3,0,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren
worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt mit Ausnahme von 3-Methylenpropylen(-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib worin R₃ bzw. X jeweils Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH) und R₁, R₂, R₄, Alk und n bzw. Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(F) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib,

(G)

worin R₃ Mercapto und R₁, R₂, R₄, Alk und n bzw. Alk* A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit N-Hydroxyhalogencarbonsäureamiden, vorzugsweise 2-Chlor-N-Hydroxyacetamid (ClCH₂CONHOH),

- jeweils in Pyridin oder in
- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
- bei Raumtemperatur,
- Abdestillieren des Lösungsmittels,
- Zugabe von Wasser,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib oder ihrer Tautomeren, worin R₃ bzw. X Hydroxyaminoacylalkylthio bedeutet.

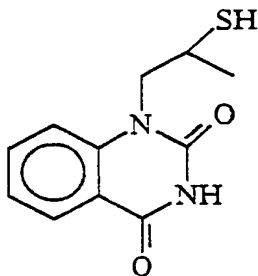
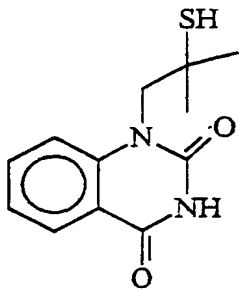
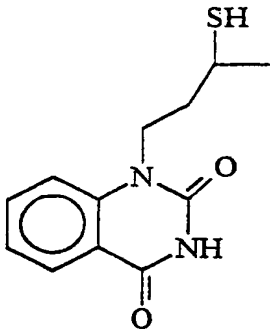
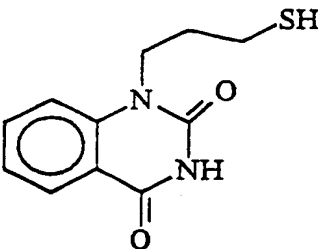
Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die unter (A-H) beschriebenen Verfahren variiert werden.

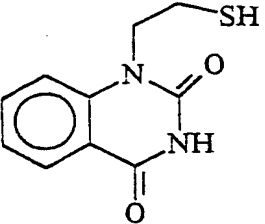
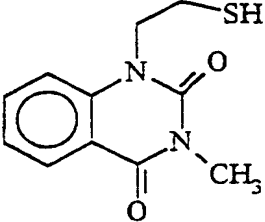
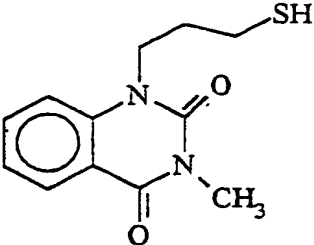
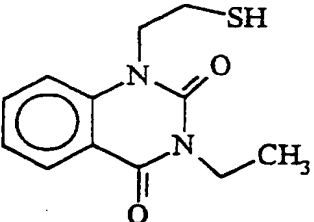
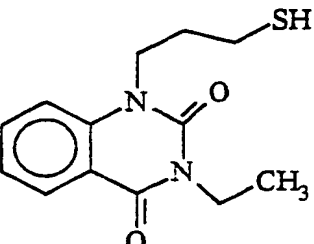
Weitere Ausführungsformen der Erfindung können beispielsweise bei der Durchführung des Verfahrens (A) darin bestehen,

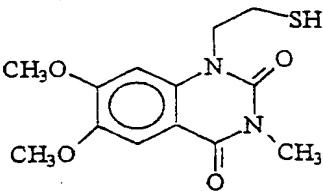
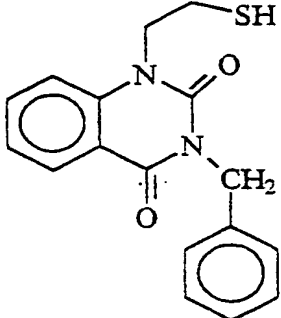
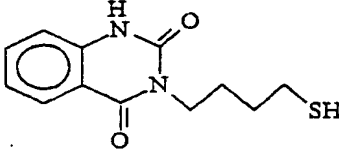
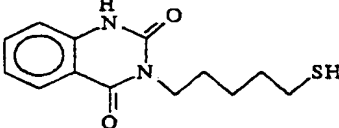
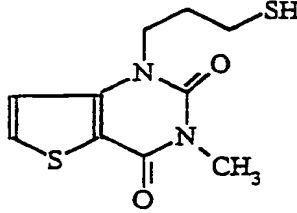
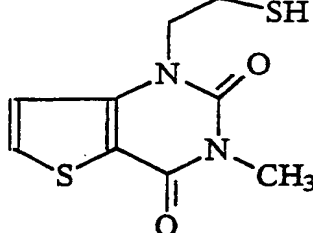
- daß die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Benzoyl-isothio-cyanat in absolutiertem Aceton erfolgen.
- Bei der Durchführung des Verfahrens (B) besteht eine weitere Ausführungsformen der Erfindung darin,
- daß die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII in absolutiertem Dimethylformamid mit getrocknetem Kaliumcarbonat erfolgen.

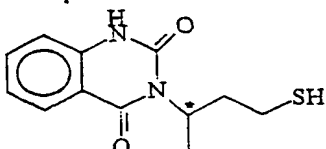
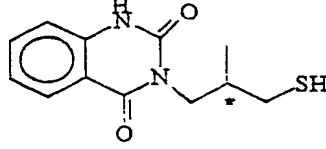
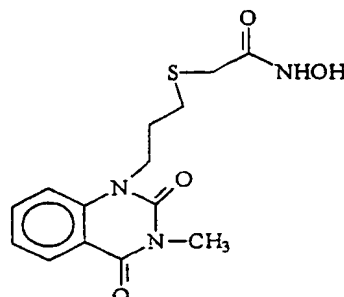
Untersuchungen zur enzyminhibierenden Wirkung

Hemmung humaner Matrixmetalloproteinasen und *Clostridium histolyticum*-Kollagenase durch Verbindungen der allgemeinen Formel Ia und Ib

	Leit- struktur	MMP-2 (50% Hemmung)	MMP-8 (K _i -Wert)	MMP-9 (50% Hemmung)	Clostridium (50% Hem- mung)
Beispiel 1 	(Ia)	23,3 µM	33,3 µM		21,0 µM
Beispiel 2 	(Ia)	142,9 µM	negativ		
Beispiel 3 	(Ia)	13,2 µM	38,5 µM	Negativ	27,5 µM
Beispiel 4 	(Ia)	5,0 µM	7,0 µM	6,0 µM	53,8 µM

	Leit- struktur	MMP-2 (50% Hemmung)	MMP-8 (K _i -Wert)	MMP-9 (50% Hem- mung)	Clostridium (50% Hem- mung)
Beispiel 5 	(Ia)	61,3 µM	70,0 µM	12,5 µM	39,2 µM
Beispiel 6 	(Ia)	97,1 µM	negativ		13,1 µM
Beispiel 7 	(Ia)	6,0 µM	negativ	71,4 µM	11,5 µM
Beispiel 8 	(Ia)		negativ		39,4 µM
Beispiel 9 	(Ia)	13,9 µM		43,4 µM	

	Leit- struktur	MMP-2 (50% Hemmung)	MMP-8 (K _i -Wert)	MMP-9 (50% Hemmung)	Clostridium (50% Hem- mung)
Beispiel 10 	(1a)	6,3 µM			31,5 µM
Beispiel 11 	(1a)		33,3 µM		22,4 µM
Beispiel 12 	(1b)	8,3 µM	11 µM	20 µM	
Beispiel 13 	(1b)		20 µM		
Beispiel 14 	(1a)	20 µM	negativ	50 µM	
Beispiel 17 	(1a)	20 µM	negativ	10 µM	

	Leit- struktur	MMP-2 (50% Hemmung)	MMP-8 (K _i -Wert)	MMP-9 (50% Hemmung)	Clostridium (50% Hem- mung)
Beispiel 18 	(lb)	8,3 µM	6,0 µM	10 µM	
Beispiel 19 	(lb)	7,1 µM	3,0 µM		
Beispiel 20 	(la)			71,4 µM	

Hemmung von Clostridium histolyticum-Kollagenase

Die Aktivität von Clostridium histolyticum-Kollagenase läßt sich in einem einfachen spektroskopischen Test mit dem Peptidsubstrat FALGPA (Furylacryoyl-Leu-Gly-Pro-Ala) bestimmen. Die Hemmung dieser Aktivität wird durch Zusatz der entsprechenden Verbindungen im Testansatz ermittelt. Enzym und Substrat sind kommerziell verfügbar.

Hemmung von Matrix-Metalloproteinase-2 (MMP-2)

MMP-2 (Gelatinase A) wird von kultivierten dermalen Fibroblasten in beträchtlichen Mengen in das Kulturmedium abgegeben und ist daher leicht zugänglich. Die sezernierte Proform kann durch Trypsinaktivierung oder durch Behandlung mit organischen Quecksilberverbindungen in die enzymatisch aktive Form überführt werden. Für die Aktivitätsbestimmung wurde ein Screeningsystem für Kollagenaseinhibitoren auf der Basis der proteolytischen Aktivität dieses Enzyms aufgebaut.

Hierzu werden humane dermale Fibroblasten nach etablierten Standardmethoden gewonnen und kultiviert und der zellfreie Kulturüberstand mit Trypsin behandelt. Trypsin wird danach mit einem spezifischen Inhibitor (TLCK) inaktiviert und die aktive MMP-2 durch Gelfiltration an Sepharose teilgereinigt. Die Identifizierung und Charakterisierung von MMP-2 erfolgte durch die Verfügbarkeit eines kommerziellen Immuntests.

Für die Messung der MMP-2-Aktivität wurde ein nicht-radioaktives, einfaches Screeningsystem mit Gelatine als Substrat entwickelt, das die einfache Testung einer großen Zahl von Verbindungen und die kinetische Charakterisierung erlaubt. Hierzu wird die teilgereinigte MMP-2 in einer geeigneten Verdünnung mit Gelatine unter definierten und standardisierten Bedingungen (Puffer, pH, Temperatur, Inhibitorzusatz) inkubiert und nicht-gespaltene Gelatine von deren Spaltprodukten dadurch getrennt, daß diese Mischung durch ein Nitrocellulosefilter gesaugt wird. Hochmolekulare Gelatine wird an die Nitrocellulose fixiert, niedermolekulare Peptide können den Filter passieren. Die an die Nitrocellulose fixierte Gelatine läßt sich danach z.B. durch Ponceau S bzw. Coomassieblau anfärben und die Färbung quantifizieren. Für die Fixation der Reaktionsansätze kommen gebräuchliche Dot (bzw. Slot)-Blot-Apparaturen in Betracht. Die Quantifizierung der Färbung erfolgt vorzugsweise mit Hilfe eines Geldokumentationssystems erfolgen.

Die Eichung dieses Screeningsystems erfolgte durch Vergleich mit einem etablierten Kollagenase-Assay, bei dem radioaktiv bzw. fluorogen markiertes Kollagen als Substrat eingesetzt wird.

Präparation der humanen Kollagenase MMP-9

Native MMP-9 wurde reproduzierbar und in guter Ausbeute und Reinheit aus humanem Buffy Coat gewonnen. Hierzu wird Buffy Coat mit 10% (v/v) Triton X-100 auf eine Endkonzentration von 0,4% gebracht, 30 min. auf Eis geschüttelt und dann 1 Vol. 2-fach Bindungspuffer (40 mM Tris-HCl pH 7,5, 10 mM CaCl_2 , 1 M NaCl, 0,2% (v/v) Triton X-100) hinzugefügt und weitere 30 min. auf Eis geschüttelt.

Die Lösung wird 15 min. bei 16 000 Upm an einem SS-34 Rotor bei 4°C abzentrifugiert und über Glaswolle filtriert. Das Filtrat wird mit Gelatine-Agarose, welche mit Bindungspuffer äquilibriert wurde, gebatcht und 1 Std. auf Eis geschüttelt.

Die beladene Gelatine-Agarose wird in eine Säule überführt und mit mindestens 10 Vol. Bindungspuffer proteinfrei gespült. Die Elution der gebundenen MMP-9 erfolgt mit 2 Gelvolumen Bindungspuffer plus 5% (v/v) DMSO.

Das Eluat kann zum Puffer-Austausch und gleichzeitiger Abtrennung geringer Verunreinigungen an MMP-2 über eine Gelfiltration an Sephadex G-75 aufgetrennt werden. Hierzu wird der Puffer I (20 mM Tris-HCl pH. 7,5, 5 mM CaCl_2 , 100 mM NaCl, 0,1% (v/v) Triton X-100) verwendet.

Das so gewonnene Eluat enthält MMP-9 in den drei bekannten Zustandsformen: Monomer, Homodimer, Heterodimer. Die Reinheit des Enzyms beträgt ca. 90%, wobei die restlichen Fremdproteine Fibronectin und äußerst geringe Mengen an TIMP's sind.

Das latente Enzym wird durch 30 – 60 min. Inkubation bei 37°C mit 1/100 Vol. Trypsin (10 mg/ml) aktiviert. Trypsin wird durch Zugabe von 1 mM PMSF oder mit einem spezifischen Inhibitor (TLCK) gehemmt.

Klonierung und Expression der katalytischen Domäne der MMP-8

Die Nutzung der katalytischen Domäne der MMP-8 als weiteres Testenzym wurde deshalb gewählt, da es eine hohe Stabilität besitzt und darüber hinaus als aktives Enzym vorliegt und deshalb nicht aktiviert werden braucht, was als eine der häufigsten Fehlerursachen in Frage kommt, da die zur Aktivierung genutzten Quecksilberverbindungen häufig mit dem Testsystem bzw. dem Enzym interferieren und dadurch die Messergebnisse verfälschen können. Die Klonierungsstrategie richteten wir danach aus, dass wir statt des Gesamtzyms nur dessen enzymatisch aktive katalytische Domäne in *E. coli* klonierten. Mit der konstruierten katalytischen Domäne der MMP-8, erzielten wir ein stabiles, enzymatisch aktives und hochreines Enzym, welches für die Routineuntersuchungen der inhibitorischen Aktivität der synthetisierten

Inhibitoren sehr gut geeignet war und die Messergebnisse der einzelnen Messserien absolut vergleichbar waren.

Die Klonierung und Expression der rekombinanten katalytischen Domäne der MMP-8 wurde entsprechend den Angaben von SCHNIERER et al. (Schnierer S, Kleine T, Gote T, Hillemann A Knäuper V, Tschesche H: The recombinant catalytic domain of human neutrophil collagenase lacks type I collagen substrate specificity. Biochem Biophys Res Comm (1993) vol. 191 No. 2, 319-326) durchgeführt.

Quantitativer Fluoreszenz-Assay für Matrix-Metalloproteinasen

Durch enzymatische Spaltung des synthetischen Substrates Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ durch die jeweilige Kollagenase, wird die fluoreszente Gruppe Mca vom internen Quencher Dpa getrennt. Dabei erfolgt eine starke Zunahme der Fluoreszenz im Messansatz, die am Fluorimeter quantifiziert werden kann (λ_{ex} 328 nm, λ_{em} 393 nm) und innerhalb der ersten Minuten linear verläuft. Eine gewisse Spezifität des Tests für Matrix-Metalloproteinasen ergibt sich einerseits aus der Aminosäuresequenz –Pro-Leu-Gly-Leu– im Substrat und andererseits durch die gewählten Inkubationsbedingungen. Matrix-Metalloproteinasen spalten das Substrat an der Bindung Gly-Leu. Gemessen wird die proteolytische Restaktivität vorinkubierter Ansätze von Enzym und Inhibitor, wobei die Substrat- und Enzymkonzentration konstant gehalten und die Inhibitorkonzentration variiert wurde. Es wurden für jeden getesteten Inhibitor drei Messreihen mit unterschiedlicher Substratkonzentration aufgenommen. Aus der zeitabhängigen Fluoreszenzzunahme wird die Enzymaktivität in Fluoreszenzeinheiten pro min berechnet. Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte graphisch nach der Methode von DIXON (1953) durch Auftragung der reziproken Reaktionsgeschwindigkeit 1/v (y-Achse) gegen Inhibitorkonzentration (x-Achse).

Assay

1984 μ l Messpuffer (100mM Tris-HCl pH 7,5, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 0,05% Brij 35)

2 μ l Inhibitor, gelöst in DMSO, bzw. DMSO allein (nichtinhibierender Ansatz)

4 μ l Enzym (MMP-2 oder MMP-9 oder katalytische Domäne der MMP-8)

- 5 min. Vorinkubation des Enzym-Inhibitor-Gemischs bei Raumtemperatur unter Rühren

- Start der Reaktion mit 10 µl Substrat gelöst in DMSO
- Aufzeichnung der zeitabhängigen Fluoreszenzzunahme über 2 min.

Prüfung der Hemmwirkung durch zymographische Analyse

Durch Zymographie lassen sich komplexe Mischungen von Proteasen einfach analysieren. Dazu wird ein Proteinsubstrat (meist Casein oder Gelatine) in ein Polyacrylamidgel einpolymerisiert und die Enzymmischungen in dem entstandenen Gel elektrophoretisch aufgetrennt. Nach der Trennung werden die Gele in einem geeigneten Puffer inkubiert, wobei die Proteasen das einpolymerisierte Substrat an ihrer jeweiligen Position abbauen. Nach Fixierung und Färbung lassen sich Lysebanden identifizieren, die entsprechenden Enzymen zugeordnet werden können.

Die Wirkung der Verbindungen wurde auch in einer zymographischen Analyse überprüft. Die potentiellen Kollagenaseinhibitoren können hierbei entweder zusammen mit Gelatine in das Gel einpolymerisiert werden, oder mit der Enzymprobe nach Vorinkubation auf das Elektrophoresegel aufgetragen werden. Dies ist möglich, da die Verbindungen im Gegensatz zu proteinogenen Inhibitoren keine elektrischen Ladungen aufweisen (unterhalb des pK-Wertes der SH-Gruppen) und während der Elektrophorese nicht abgetrennt werden.

Mit einer solchen Zymographie können komplexe Quellen von Kollagenasen untersucht werden. Im besonderen ist die Analyse der Wirkung der neu synthetisierten Verbindungen auf die Kollagenasen von Zellkulturüberständen, von Synovialflüssigkeit und von Gewebeextrakten durchgeführt worden. Die Unterscheidung von metallabhängigen Proteasen und anderen in diesen komplexen Lösungen vorhandenen proteolytischen Enzymen kann durch die spezifische Hemmung mit Phenanthrolin erfolgen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

(R,S)-1-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, R¹ = Wasserstoff, R² = Methyl, R³ = Mercapto, R⁴ = Wasserstoff, n = 1, A = Benzoring mit R⁵ = Wasserstoff)

a) 2-Allylaminobenzoessäureamid (Formel III, R^6 = Allyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

13,60 g (0,1mol) 2-Aminobenzamid werden in 80 ml Wasser suspendiert. Der Suspension werden 6,90 g Kaliumcarbonat sowie 7,70 g (0,1mol) Allylchlorid hinzugefügt. Danach wird der Reaktionsansatz 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wird das ausgefallene Kristallisat aus Ethanol/Wasser (1:1; v/v) umkristallisiert. Es werden 13,8 bis 14,3 g 2-Allylaminobenzoessäureamid erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,2). F.: 88-92°C (Ethanol/Wasser).

Ausbeute: 79%.

b) 1-Allylchinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel IV, R^6 = Allyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

8,81 g (0,05mol) der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung werden in 50 ml abs. Aceton gelöst und mit 0,06mol Benzoylisothiocyanat versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem Rückstand werden zunächst 50 ml Wasser und danach 10%ige Natronlauge bis pH 9 unter Rühren hinzugefügt. Unter Rühren wird der Ansatz langsam auf 60°C erwärmt und von wenig ungelösten Anteilen durch Filtrieren befreit. Nach Abkühlen der Lösung wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 5,35 g 1-Allylchinazolin-4(3H)-on-1(H)-thion erhalten. Hellgelbe Kristalle.

$C_{11}H_{10}N_2OS$ (218,3). F.: 179-180°C (Ethanol).

Ausbeute: 49%.

IR (ν in cm^{-1}): 1608 (NH), 1692 (C=O), 2948 (CH₂).

MS m/e (%B): M^+ 218(27), 203(100), 119(21), 77(33).

c) (R,S)-2-Methyl-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on-hydrobromid (Formel V, R^7 = R^8 = R^{10} Wasserstoff, R^9 = Methyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

2,18 g (0,01mol) der nach b) hergestellten dc-reinen Verbindung werden mit 20 ml konz. Bromwasserstoffsäure 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Der nach dem

Erkalten gebildete Niederschlag wird abgefrittet und im Vakuum-Exsiccator über Kaliumhydroxid getrocknet. Es werden 1,67 g (R,S)-2-Methyl-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on-hydrobromid als dc-reine Verbindung erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{11}H_{10}N_2OS \times HBr$ (298,3). F.: 242-247°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1618 (C=N), 1686 (C=O), 2922 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 218(100), 203(13), 190(49), 175(17).

d) (R,S)-1-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel Ia,

$R^1 = \text{Wasserstoff}$, $R^2 = \text{Methyl}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Wasserstoff}$, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$)

1,50 g der nach c) hergestellten Verbindung werden in eine aus 0,6 ml konzentrierter Schwefelsäure, 1,5 ml Eisessig und 66 ml Wasser bereitete Säuremischung eingetragen und am Rückflußkühler 8 Stunden erhitzt. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgefrittet, mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 1,05 g (R,S)-1-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,3). F.: 170-173°C (Ethanol).

Ausbeute: 89%.

IR (ν in cm^{-1}): 1608 (NH), 1682 (C=O), 1702 (C=O), 2554 (SH), 2922 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 236(6), 204(21), 176(17), 162(89), 149(34), 132(100).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220,2 (4.83), 244,2 (4.22), 310,8 (3.94).

Beispiel 2

1-(2-Mercapto-2-methyl-propyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Methyl}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Wasserstoff}$, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 183-186°C (Ethanol).

Ausbeute: 76% (bezogen auf den letzten Syntheseschritt).

IR (ν in cm^{-1}): 1610 (NH), 1684 (C=O), 1712 (C=O), 2552 (SH), 2928 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ +1 251(100), M^+ 250(8), 217(9), 176(58), 162(33), 149(100), 132(50).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.0 (4.36), 245,2 (3.80), 312.2 (3.61).

Die Darstellung dieses Mercapto-Derivates erfolgte analog Beispiel 1.

Dabei wurden folgende Zwischenstufen isoliert und charakterisiert:

a) 2-Methallylaminobenzoessäureamid (Formel III, R^6 = Methallyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff).

Dargestellt aus 2-Aminobenzamid und Methallylchlorid. Ausbeute: 87%.

Farblose Kristalle. $C_{11}H_{14}N_2O$ (190,2). F.: 130°C (Ethanol/Wasser).

IR (ν in cm^{-1}): 1622 asymm.(NH, C=O), 2910 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 190(50), 173(86), 158(19), 144(47), 132(100).

b) 1-Methallylchinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel IV, R^6 = Methallyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff).

Dargestellt aus 2-Methallylaminobenzoessäureamid und Benzoylisothiocyanat in abs. acetonischer Lösung. Ausbeute: 53%.

Hellgelbe Kristalle. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 181-182°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1606 (NH), 1682 (C=O), 2930 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(31), 217(100), 199(27), 184(11), 119(13).

c) 2,2-Dimethyl-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on (Formel V, R^7 = R^8 = Wasserstoff, R^9 = R^{10} = Methyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff).

Dargestellt aus

1-Methallylchinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion und konz. Bromwasserstoffsäure. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird bei Raumtemperatur mit 5%iger Natriumcarbonatlösung digeriert. Ausbeute: 87%.

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 269°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1618 (NH), 1684 (C=O), 2923 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(100), 217(15), 204(18), 189(38), 171(26).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 234.0 (4.31), 254.5 (4.38), 309,5 (3.90).

Die Umsetzung der nach c) gewonnenen Verbindung analog der unter 1d) aufgeführten Verfahrensweise liefert 1-(2-Mercapto-2-methyl-propyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

Beispiel 3

(R,S)-1-(3-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^4 = \text{Wasserstoff}$, $R^2 = \text{Mercapto}$, $R^3 = \text{Methyl}$, $n = 2$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 142-143°C (Ethanol).

Ausbeute: 86% (bezogen auf den letzten Syntheseschritt).

IR (ν in cm^{-1}): 1610 (NH), 1680 (C=O), 1694 (C=O), 2554 (SH).

MS m/e (%B): $M^+ + 1$ 251(100).

Die Darstellung dieses Mercapto-Derivates erfolgte analog Beispiel 1.

Dabei wurden folgende Zwischenstufen isoliert und charakterisiert:

a) 2-(But-1-en-4-yl-amino)-benzoesäureamid (Formel III, $R^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 2-Aminobenzamid und 4-Brom-1-buten. Ausbeute: 59%.

Farblose Kristalle. $C_{11}H_{14}N_2O$ (190,2). F.: 114-115°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1622 (C=O), 2930 (CH_2), 2942 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 190(15), 149(46), 132(100).

b) 1-(But-1-en-4-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel IV, $R^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 2-(But-1-en-4-yl)-aminobenzoesäureamid und Benzoylisothiocyanat in abs. acetonischer Lösung. Ausbeute: 39%.

Hellgelbe Kristalle. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 184-185°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1608 (NH), 1682 (C=O), 2950 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(35), 203(74), 178(53), 162(8), 145(12), 132(29) 120(100).

c) (R,S)-3-Methyl-2,3-dihydro-1H,6H-[1,3]thiazino[3,2-a]chinazolin-6-on (Formel VI, $R^{11} = R^{12} = \text{Wasserstoff}$, $R^{13} = \text{Methyl}$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 1-(But-1-en-4-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion und konz. Bromwasserstoffsäure.

Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird bei Raumtemperatur mit 5%iger Natriumcarbonatlösung digeriert. Ausbeute: 84%.

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 198-201°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1636 (C=N), 1708 (C=O), 2926 (CH₂), 2962 (CH₂).

MS m/e (%B): M^+ 232(100), 204(77), 162(36), 132(42).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 230.5 (4.27), 257.5 (4.46), 305.5 (3.94).

Die Umsetzung der nach c) gewonnenen Verbindung analog der unter Beispiel 1 d) aufgeführten Verfahrensweise ergibt (R,S)-1-(3-Mercapto-but-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

Beispiel 4

1-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = R^4 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $n = 2$,

A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

a) 2,3-Dihydro-1H,6H-[1,3]thiazino[3,2-a]chinazolin-6-on (Formel VI, $R^{11} = R^{12} = R^{13} =$ Wasserstoff, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

5,04 g (24 mmol) 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat (Formel IX, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff) werden mit 50,0 g 1,3-Dibrompropan unter ständigem Rühren 150 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Durch Zugabe von 10%iger Natronlauge (bis pH 10) zum Filtrat wird ein Niederschlag gewonnen, der abgefrittet und mit Wasser gewaschen wird. Nach dem Trocknen des Feststoffes wird dieser mit 30 ml Chloroform intensiv geschüttelt. Der unlösliche Rückstand wird isoliert und nach dem Trocknen umkristallisiert.

Farblose Kristalle. $C_{11}H_{11}N_2OS$ (218,3). F.: 236°C (Methylglykol).

Ausbeute: 27% (bezogen auf 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat).

IR (ν in cm^{-1}): 1600 (C=N), 1632 (C=O), 2926 (CH₂), 2956 (CH₂).

MS m/e (%B): M^+ 218(100), 190(96), 162(25), 132(46), 118(14).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 230.4 (4.23), 257.4 (4.37), 305.0 (3.88), 314.6 (3.84).

b) Aus 1,0 g (4,6 mmol) der nach a) erhaltenen Verbindung wird analog der unter Beispiel 1d) aufgeführten Verfahrensweise 1-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion gewonnen.

Farblose Kristalle. C₁₁H₁₂N₂O₂S (236,3). F.: 154-157°C (Ethanol).

Ausbeute: 79%.

IR (ν in cm⁻¹): 1610 (NH), 1682 (C=O), 1702 (CH₂), 2544 (SH).

MS m/e (%B): M⁺ 236(81), 203(100), 189(10), 176(32), 162(16), 160(26), 146(33), 132(98).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.4 (4.74), 245.2 (4.13), 313.0 (3.87).

Beispiel 5

1-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, R¹ = R² = R⁴ = Wasserstoff, R³ = Mercapto, n = 1,

A = Benzoring mit R⁵ = Wasserstoff).

a) 1,2-Dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on (Formel V, R⁷ = R⁸ = R⁹ = R¹⁰ = Wasserstoff, A = Benzoring mit R⁵ = Wasserstoff).

Die Reindarstellung dieser literaturbekannten Verbindung erfolgt analog Beispiel 4 nach der unter a) angegebenen Verfahrensweise aus 5,04 g (24 mmol) 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat und 50,0 g 1,2-Dibromethan. Farblose Kristalle.

C₁₀H₈N₂OS (204,3). F.: 238-239°C (Methylglykol).

Ausbeute: 31% (bezogen auf 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat).

IR (ν in cm⁻¹): 1608 (C=N), 1644 (C=O), 2948 (CH₂), 2986 (CH₂).

MS m/e (%B): M⁺ 204(100), 176(83), 132(38), 104(11).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 232.8 (4.13), 254.4 (4.21), 308,8 (3.63).

b) Aus 1,02 g (5,0 mmol) der nach a) erhaltenen Verbindung wird analog der unter Beispiel 1 d) aufgeführten Verfahrensweise 1-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion gewonnen.

Farblose Kristalle. C₁₀H₁₀N₂O₂S (222,3). F.: 178-181°C (Ethanol).

Ausbeute: 84 %.

IR (ν in cm^{-1}): 1606 (NH), 1698 asymm. (C=O), 2552 (SH).

MS m/e (%B): M^+ +1 222(100).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.4 (4.43), 245.2 (3.83), 313.0 (3.57).

Beispiel 6

1-(2-Mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Methyl}$, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

1,92 g (10 mmol) des literaturbekannten 3-Methyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel VII, $R^4 = \text{Methyl}$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$) werden in 30 ml abs. Dimethylformamid eingetragen und mit 1,5 g (11 mmol) getrocknetem Kaliumcarbonat versetzt. Unter Rühren werden dem Ansatz 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan zugetropft. Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz mit 150 ml 10%iger Salzsäure versetzt und 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und anschließend heiß filtriert. Nach dem Erkalten wird der Ansatz 12 Stunden bei ca. 4 °C aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 780 mg dc-reines 1-(2-Mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (236,3). F.: 171-175°C (Ethanol).

Ausbeute: 33%.

IR (ν in cm^{-1}): 1648 (C=O), 1696 (C=O), 2560 (SH), 2942 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 236(13), 189(6), 176(100), 146(7), 132(81), 119(34).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.5 (4.60), 248.0 (3.88), 311,0 (3.68).

Beispiel 7

1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Methyl}$, $n = 2$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Analog Beispiel 6 werden 1,92 g (10 mmol) 3-Methyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,42 g (12 mmol) 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Es werden 525 mg dc-

reines 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 105-107°C (Ethanol). Ausbeute: 21%.

IR (ν in cm^{-1}): 1640 (C=O), 1700 (C=O), 2542 (SH), 2932 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 250(65), 217(83), 203(9), 190(30), 176(13), 160(27), 146(35).

Beispiel 8

3-Ethyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $R^4 =$ Ethyl, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

Analog Beispiel 6 werden 2,06 g (10 mmol) des literaturbekannten 3-Ethyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan umgesetzt. Es werden 475 mg dc-reines 3-Ethyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 114-115°C (Ethanol). Ausbeute: 19%.

IR (ν in cm^{-1}): 1660 (C=O), 1696 (C=O), 2569 (SH).

MS m/e (%B): M^+ 250(11), 203(6), 190(64), 162(41), 146(16), 132(100).

Beispiel 9

3-Ethyl-1-(3-mercaptoprop-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $R^4 =$ Ethyl, $n = 2$, A = Benzolring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

Analog Beispiel 6 werden 2,06 g (10 mmol) 3-Ethyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,42 g (12 mmol) 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Es werden 607 mg dc-reines 3-Ethyl-1-(3-mercaptoprop-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{13}H_{16}N_2O_2S \times H_2O$ (264,3 x 18). F.: 110-114°C (Ethanol). Ausbeute: 23%.

IR (ν in cm^{-1}): 1652 (C=O), 1702 (C=O), 2562 (SH), 2932 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 264(55), 231(67), 217(8), 203(16), 176(42), 160(23), 146(45).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 222,2 (4.75), 244,0 (4.08), 313,0 (3.87).

Beispiel 10

6,7-Dimethoxy-1-(2-mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Methyl}$, $n = 1$, A = Benzoring mit R^5 in 6- und 7-Position jeweils $-\text{OCH}_3$).

Analog Beispiel 6 werden 2,52 g (10 mmol) des literaturbekannten 6,7-Dimethoxy-3-methyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan umgesetzt. Es werden 1,36 g dc-reines 6,7-Dimethoxy-1-(2-mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (296,3). F.: 121-122°C (Ethanol). Ausbeute: 46%.

IR (ν in cm^{-1}): 1650 (C=O), 1696 (C=O), 2550 (SH), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 296(52), 236(100), 221(43), 192(89), 164(18), 149(20), 134(13).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 237.0 (4.59), 259.5 (3.95), 322.0 (3.84).

Beispiel 11

3-Benzyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Benzyl}$, $n = 1$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Analog Beispiel 6 werden 2,68 g (10 mmol) des literaturbekannten 3-Benzyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan umgesetzt. Es werden 905 mg dc-reines 3-Benzyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (312,4). F.: 111-114°C (Ethanol). Ausbeute: 29%.

IR (ν in cm^{-1}): 1656 (C=O), 1698 (C=O), 2573 (SH).

MS m/e (%B): M^+ 312(13), 252(93), 235(7), 146(23), 132(100).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 223.0 (4.81), 246.2 (4.15), 311,8 (3.84).

Beispiel 12

3-(4-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4-(1H,3H)-dion

(Formel Ib, $\text{Alk}^* = \text{Butylen } (-\text{CH}_2)_4-$, X = Mercapto, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

a) 3-(4-Hydroxybut-1-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion
(Formel XI, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

9,65 g (0,05mol) des literaturbekannten 2-Isothiocyanatobenzoessäuremethylester (Formel X, Alk Methyl und A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff) werden zu 4,45 g (0,05mol) 4-Aminobutan-1-ol gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 40 ml Wasser hinzugefügt. Der gebildete Niederschlag wird abgefrittet, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 10,6 g 3-(4-Hydroxybut-1-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S \times 0.5 H_2O$ (250,3 + 9,0). F.: 168-172°C (Ethanol).

Ausbeute: 85%.

IR (ν in cm^{-1}): 1622 (NH), 1652 (C=O), 2950 (CH_2), 3408 (OH).

MS m/e (%B): M^+ +1 251(100).

b) 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-b]chinazolin-7-on (Formel XII, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

5,0 g (0,02mol) der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung werden in 35 ml konz. Salzsäure eingetragen. Der Ansatz wird 90 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt. Anschließend wird unter Rühren zu dem Kristallisat bis pH 8 5%ige Natriumcarbonat-Lösung hinzugefügt. Der gesammelte Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 3,8 g 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-b]chinazolin-7-on erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 116-118°C (Ethanol).

Ausbeute: 82%.

IR (ν in cm^{-1}): 1604 (C=N), 1668 (C=O), 2960 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(31), 217(100), 199(54), 179(34), 162(69), 146(30), 119(43).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 226.0 (4.38), 295.5 (4.16).

c) 3-(4-Mercapto-but-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion
(Formel Ib, Alk* = n-Butylen ($-(CH_2)_4-$), X = Mercapto,
A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

1,50 g (6,45 mmol) der nach b) hergestellten Verbindung werden in eine aus 0,6 ml konzentrierter Schwefelsäure, 1,5 ml Eisessig und 66 ml Wasser bereitete Säuremischung eingetragen und am Rückflußkühler 8 Stunden erhitzt. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgefrittet, mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 1,43 g 3-(4-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 157-160°C (Ethanol).

Ausbeute: 89%.

IR (ν in cm^{-1}): 1606 (NH), 1664 (C=O), 1712 (C=O), 2573 (SH), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 250(11), 217(51), 203(3), 187(4), 163(100), 146(76), 119(35).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 219,5 (4.67), 244,0 (3.97), 310.5 (3.65).

Beispiel 13

3-(5-Mercaptopent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ib, Alk^* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$), X = Mercapto,

A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff).

a) 3-(5-Hydroxypent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel XV, Alk^* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$), A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

6,27 g (0,03mol) des literaturbekannten 2-Methoxycarbonylaminobenzoessäuremethylester (Formel XIII, Alk = jeweils Methyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff) werden mit 5,15 g (0,05mol) 5-Aminopentan-1-ol (Formel XIV, Alk^* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$)) 10 Minuten unter mäßiger Wärmezufuhr am Rückflußkühler erhitzt. Nach Erkalten des Ansatzes werden unter Rühren 100 ml Wasser und anschließend bis ca. pH 4 verdünnte Salzsäure hinzugefügt. Nach einiger Zeit kristallisiert nach Zugabe von wenig Ethanol das Rohprodukt aus. Der gebildete Niederschlag wird abgefrittet und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen werden 6,18 g 3-(5-Hydroxypent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{13}H_{16}N_2O_3 \times H_2O$ (248,3 + 18,0). F.: 125-129°C (Ethanol/Wasser).

Ausbeute: 83%.

IR (ν in cm^{-1}): 1632 asymm. (NH, C=O), 1720 (C=O), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 248(10), 231(8), 218(20), 176(35), 163(100), 146(77), 119(56).

b) 3-(5-Brompent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel XVI, Alk^* = Pentylen ($-(\text{CH}_2)_5-$), Hal = Brom, A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff)

2,48 g (0,01 mol) der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung werden in 25 ml konz. Bromwasserstoffsäure eingetragen. Der Ansatz wird 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Es werden 2,89 g dc-reines 3-(5-Brompent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Nadeln.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ (311,2). F.: 169-172°C (Ethanol).

Ausbeute: 93%.

IR (ν in cm^{-1}): 1622 (NH), 1666 (C=O), 1712 (C=O), 2940 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ +1 313(96), 311(100).

c) 3-(5-Mercaptopent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ib, Alk^* = n-Pentylen ($-(\text{CH}_2)_5-$), X = Mercapto, A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff)

1,55 g (5,0 mmol) der nach b) hergestellten Verbindung werden in 5 ml Methylglykol eingetragen. Es werden 0,46 g (6 mmol) Thioharnstoff hinzugefügt. Der Ansatz wird 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen werden dem Reaktionsansatz 50 ml Wasser und 4%ige Natronlauge bis zum Erreichen einer alkalischen Reaktion hinzugefügt. Nach dem Aufklaren wird die Lösung filtriert und mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird gewaschen und getrocknet. Es werden 780 mg 3-(5-Mercaptopent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (264,3). F.: 137-138°C (Ethanol).

Ausbeute: 59%.

IR (ν in cm^{-1}): 1636 asymm. (NH, C=O), 1726 (C=O), 2585 (SH), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 264(9), 231(46), 176(10), 163(100), 146(48), 119(26).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ε): 220.0 (4.91), 243.5 (4.23), 310.8 (3.93).

Beispiel 14

1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-thieno[3,2-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Formel Ia, R¹=R²=Wasserstoff, R³=Mercapto, R⁴=Methyl, n=2, A= in 2,3-Position anellierter Thiophenring

Analog Beispiel 6 werden 0,99 g (5 mmol) des literaturbekannten 3-Methyl-thieno[3,2-d]-pyrimidin-4(3H)on-2(1H)-thion mit 1,11 g (5,5 mmol) 1,3-Diprompropan und 0,75 g (5,4 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml abs. Dimethylformamid umgesetzt. Nach 2 h wird der Reaktionsansatz mit 60 ml 10 %iger Salzsäure versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Es werden 1,14 g dc-reines 1-(3-Mercaptopropyl-1-yl)-3-methyl-thieno[3,2-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Ockerfarbene Kristalle

F.: 174-176°C (Ethanol)

Ausbeute 89%

C₁₀H₁₂N₂O₂S₂ (256,3)

MS m/e (%B): M⁺ 256(100), 223(50), 196(39), 152(40), 138(93), 125(23), 110(24).

IR ((ν in cm⁻¹): 1660 (C=O), 1691 (C=O), 2560 (SH)

UV (in mm) (log ε): 219,6(0,42), 273,7(3,23), 306,2(3,42)

Beispiel 15

Tabletten mit 50,0 mg 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält 50,0 mg Wirkstoff, 32,0 mg Mikrokristalline Cellulose, 20,0 mg Lactose, 15,0 mg Kartoffelstärke, 8,0 mg Talkum, 3,5 mg Polyvinylpyrrolidon und 1,5 mg Magnesiumstearat.

Herstellungsverfahren:

Der gepulverte Wirkstoff wird mit Mikrokristalline Cellulose, Lactose und Kartoffelstärke vermischt und mit einer 20%igen ethanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidinons gleichmäßig durchfeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm ge-

drückt, bei 40 °C getrocknet und erneut durch ein Sieb (Maschenweite 1,0 mm) gepreßt. Das erhaltene Granulat wird mit Talkum und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettenmasse: 130 mg.

Beispiel 16

Dragees mit 35,0 mg 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Zusammensetzung:

1 Drageekern enthält 35,0 mg Wirkstoff, 20,0 mg Mikrokristalline Cellulose, 10,0 mg Lactose, 16,5 mg Maisstärke, 5,0 mg Talkum, 2,8 mg Polyvinylpyrrolidon und 0,7 mg Magnesiumstearat.

Herstellungsverfahren:

Die mit Mikrokristalline Cellulose, Lactose und Kartoffelstärke vermischte pulverförmige Wirksubstanz wird mit einer 20%igen ethanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidins gleichmäßig durchfeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm gedrückt, bei 40 °C getrocknet und nochmals durch ein Sieb (Maschenweite 1,0 mm) gepreßt. Das erhaltene Granulat wird mit Talkum und Magnesiumstearat gemischt und zu Drageekernen verpreßt.

Kernmasse: 90mg.

Die hergestellten Drageekerne werden nach üblichen Verfahren mit einer Hülle überzogen und auf übliche Weise poliert.

Beispiel 17

1-(2-Mercaptoethyl)-3-methyl-thieno[3,2-d] pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Formel Ia, $R^1=R^2$ =Wasserstoff, R^3 =Mercapto, R^4 =Methyl, $n=1$, A= in 2,3-Position anellierter Thiophenring

Analog Beispiel 16 werden 0,99 g (5 mmol) des literaturbekannten 3-Methyl-thieno[3,2-d]-pyrimidin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 1,03 g (5,5 mmol) 1,2-Dipromethan umgesetzt. Es werden 420 mg dc-reines 1-(2-Mercaptoethyl)-3-methyl-thieno[3,2-d] pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Ockerfarbene Kristalle

F.: 158-160°C (Ethanol)

Ausbeute: 41%

C₉H₁₀N₂O₂S₂ (242,3)

IR ((v in cm⁻¹): 1648 (C=O), 1692 (C=O), 2590 (SH)

MS m/e (%B): M⁺ 242(27), 182(83), 138(100), 125(32), 110(18).

UV (in mm) (log ε): 222,5(4,20), 270,8(2,78), 316,7(3,05)

Beispiel 18

(R,S)-3-(3-(1-Methyl)-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Formel Ib, Alk*= 1-Methyl-propyl, X= 3-Mercapto, A= anellierter Benzoring mit R⁵=H

a.) 2-Crotylthiochinazolin-4(3H)-on

Die literaturbekannte Verbindung wurde aus 3,56 g (20 mmol) Chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion und 1,81 g (20 mmol) Crotylchlorid dc-rein hergestellt.

Farblose Kristalle

F.: 193-194°C (Ethanol)

Ausbeute 71%

C₁₂H₁₂N₂OS (232,3)

IR ((v in cm⁻¹): 1613 (C=N), 1673 (C=O), 2953 (CH₂)

MS m/e (%B): M⁺ +1 233(100)

UV (in mm) (log ε): 230,5(4,47), 274,5(4,24), 314,5(3,84)

b.) (R,S)-4-Methyl-3,4-dihydro-2H,6H-[1,3]thiazino[2,3-b]chinazolin-6-on

1,15 g (5 mmol) der unter a.) erhaltenen Verbindung werden in 5 ml konzentrierter H₂SO₄ eingetragen und bei 40°C für 2 h gerührt. Die Lösung wird auf ca. 100 ml Eiswasser gegeben und mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung, ggf. mit 1N NaOH neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und umkristallisiert.

Farblose Kristalle

F.: 111-112°C (Ethanol)

Ausbeute 51%

C₁₂H₁₂N₂OS (232,3)

IR ((v in cm⁻¹): 1608 (C=N), 1678 (C=O), 2938 (CH₂)

MS m/e (%B): M⁺ 232(100)

UV (in mm) (log ϵ): 235,0(4,32), 283,8(4,15)

c.) (R,S)-3-(3-(1-Methyl)-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Formel Ib, Alk* = 1-Methyl-propyl, X = 3-Mercapto, A = anellierter Benzoring mit $R^5 = H$

Analog Beispiel 1, Schritt 1.d.) werden 0,5 g (2 mmol) Thiazinoverbindung b.) in das Säuregemisch eingetragen, zurückfließend erhitzt und anschließend umkristallisiert.
Farblose Kristalle

F.: 114-118°C (Ethanol)

Ausbeute: 71%

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (250,3)

IR ((ν in cm^{-1}): 1620 (NH), 1644 (C=O), 1720 (C=O), 2562 (SH)

MS m/e (%B): M^+ 250(11), 232(13), 217(96), 201(14), 163(100), 146(79), 119(26), 90(29)

UV (in mm) (log ϵ): 220,0(4,67), 242,0(4,10), 313,0(3,87)

Beispiel 19

(R,S)-3-(3-(2-Methyl)-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Formel Ib, Alk* = 2-Methyl-propyl, X = 3-Mercapto, A = anellierter Benzoring mit $R^5 = H$

a.) (R,S)-3-Methyl-3,4-dihydro-2H,6H-[1,3]thiazino[2,3-b]chinazolin-6-on

3,56 g (20 mmol) der literaturbekannten Verbindung Chinazolin-4(3H)-on-2(1H)thion und 2,6 g (20 mmol) K_2CO_3 werden in 30 ml Dimethylformamid eingetragen und nach Lösung des Chinazolins mit 2,19 g (22 mmol) 1-Chlor-3-brom-2-methylpropan 2 Tage geschüttelt, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

Farblose Kristalle

F.: 141-146°C (Ethanol)

Ausbeute 79%

$C_{12}H_{12}N_2OS \cdot H_2O$ (232,3)

IR ((ν in cm^{-1}): 1606 (C=N), 1682 (C=O), 2932 (CH_2)

MS m/e (%B): M^+ 232(100), 217(38), 199(26), 162(46)

UV (in mm) (log ϵ): 237,0(4,28), 290,5(4,25)

b.) (R,S)-3-(3-(2-Methyl)-mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Formel Ib, Alk* = 2-Methyl-propyl, X = 3-Mercapto, A = anellierter Benzoring mit R⁵ = H

Analog Beispiel 1, Schritt 1 d.) werden 0,5 g der unter a.) erhaltenen Verbindung umgesetzt.

Farblose Kristalle

F.: 194-197°C (Ethanol)

Ausbeute 79%

C₁₂H₁₂N₂O₂S (250,3)

IR ((ν in cm⁻¹): 1640 asymm. (NH, C=O), 1722 (C=O), 2572 (SH)

MS m/e (%B): M⁺ 250(24), 217(100), 201(17), 176(43), 163(57), 146(84), 119(47), 90(25)

UV (in mm) (log ε): 219,5(4,66), 240,0(4,12), 293,0(3,99)

Beispiel 20

N-Hydroxy-2-[3-(methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-chinazolin-1-yl)-propylsulfanyl]acetamid

(Formel Ia, R¹ = R² = Wasserstoff, R³ = Hydroxycarbamoylmethylenthio, R⁴ = Methyl, n = 2, A = Benzoring mit R⁵ = Wasserstoff)

250 mg (1mmol) 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (vergl. Bsp. 7) werden unter Stickstoff in 4 ml absolutem DMF gelöst. Anschließend werden 330 mg (3mmol) 2-Chlor-N-hydroxyacetamid und 0,83 ml (6mmol) Triethylamin zugegeben und die Lösung 3 Stunden unter Stickstoff gerührt. Nach Zugabe von 15 ml Wasser wird unter Eiskühlung mit Eisessig angesäuert und noch 2 Stunden bei 0°C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

Farblose Kristalle

F.: 146-148°C (Essigester/Petrolether)

Ausbeute: 66%

C₁₄H₁₇N₃O₄S (323,4)

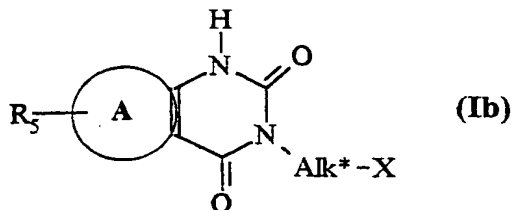
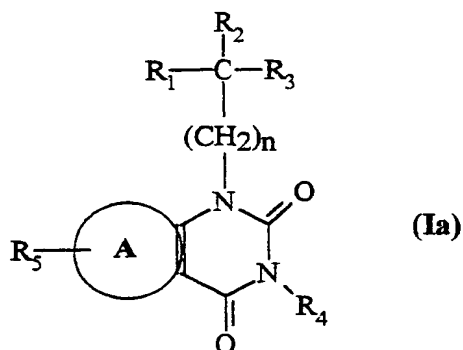
IR ((ν in cm⁻¹): 1488 (C=O), 1646 (C=O), 1697 (C=O) 3200-3500 (OH)

MS m/e (%B): M⁺ 323(5), 264(5), 250(50), 217(35)

UV (in mm) (log ε): 215,4(4,26), 302,1(3,04), 332,9(2,71)

Patentansprüche

1. Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position der allgemeinen Formel Ia und Ib,



worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto, oder Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ H, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)),

X Mercapto, oder Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

A anellierter Benzoring mit

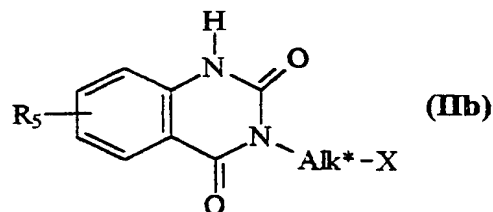
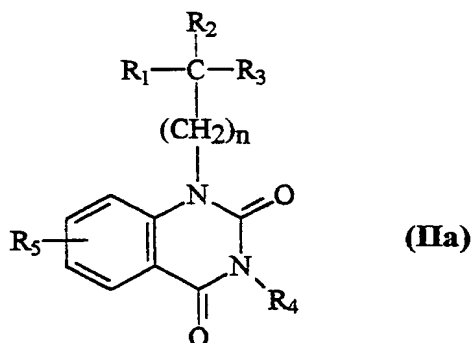
R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder 6,7-Dimethoxy
oder

in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,

der gegebenenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist,

einschließlich ihrer pharmazeutisch geeigneten Salze sowie Tautomeren.

2. Chinazolin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel IIa und IIb

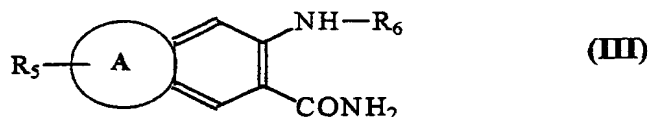


mit R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Alk, Alk*, n und X wie in Anspruch 1 einschließlich ihrer pharmazeutisch geeigneten Salze sowie ihre Tautomeren.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib, IIa und IIb

nach den Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

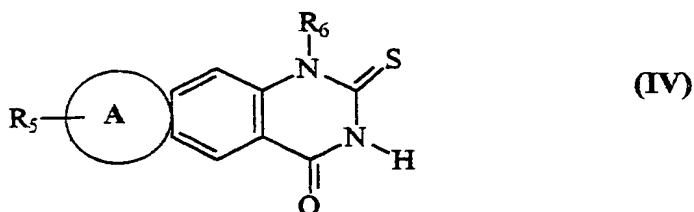
- (A) Umsetzung von 2-(Alkenylamino)-1-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel III,



worin R_6 Alkenyl (C_3-C_6), wie z. B. Allyl, Methallyl, Crotyl, 1-Buten-4-yl, 3-Penten-1-yl und 3-Hexen-1-yl und A und R_5 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten, mit einem das $-C=S$ -Strukturelement übertragenden Agens, wie Thiophosgen, Thioharnstoff, Ammonium- oder Alkalithiocyanat/Salzsäure, 1,1'-Thiocarbonylbis-imidazol oder vorzugsweise Benzoylisothiocyanat in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel,

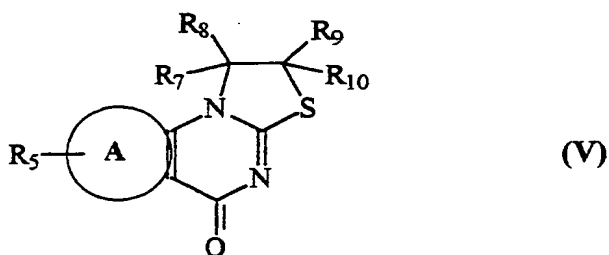
- Rühren des Reaktionsansatzes,
- Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum,
- Hinzufügen von verdünnter Alkalilauge und mäßiges Erwärmen bis etwa $60^\circ C$,
- Abtrennen ungelöster Bestandteile durch Filtration,

- Abkühlen und Ansäuern des Filtrates,
- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



worin A, R₅ und R₆ dasselbe wie oben bedeuten,

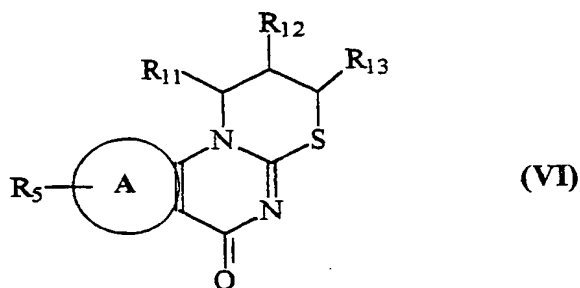
- mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin

R₇, R₈, R₉ und R₁₀ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R₅ dasselbe wie

- oben bedeuten,
- bzw. Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel VI,



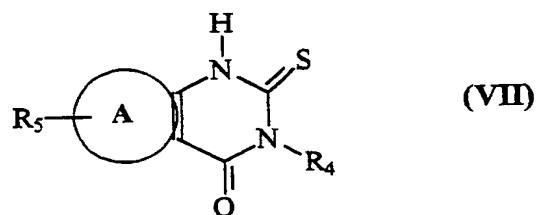
worin R_{11} , R_{12} , R_{13} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

- in einem Vakuum-Exsikkator über Kaliumhydroxyd oder
- Einrühren der obigen Verbindungen in eine verdünnte, wäßrige Natriumcarbonatlösung,
- Isolieren der Verbindungen,
- Erhitzen dieser Verbindungen in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure,
- Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R_4 ausnahmslos Wasserstoff bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia,

worin R_3 Mercapto, R^4 H, Alk, Benzyl sowie Phenyl, $n = 1$ oder 2 und Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

B) Umsetzung von bi- und tricyclischen 3-Alkyl(bzw. Benzyl oder Phenyl)-pyrimidin-4(3H)-on-2(1H)-thionen der allgemeinen Formel VII,



worin R^4 H, Benzyl, Phenyl und Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1, ω -Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,



worin

m 2, 3 oder 4 und Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

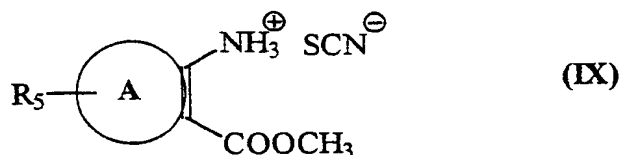
in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel,

- vorzugsweise in Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumcarbonat, durch längeres Rühren bei Raumtemperatur,
- Zugabe von verdünnter Salzsäure,
- längerem Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Filtration der heißen Reaktionslösung,
- Abkühlen und Aufbewahren der Lösung bei 4° C
- unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R_3 Mercapto, R^4 H, Alk, Benzyl, Phenyl und Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

oder

(C) Umsetzung von 2-Ammoniumcarbonsäuremethylesterthiocyanaten der allgemeinen Formel IX,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1,ω-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,

worin

m 2 oder 3 und Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

- Erhitzen der Reaktionspartner unter Rühren bis zum Rückfluß,
- Abkühlen und Isolieren des Niederschlages,
- Waschen mit Diethylether und Trocknen,
- Lösen des Niederschlages in Wasser,
- Filtrieren der Lösung und Zugabe von verdünnter Natronlauge bis pH 10,
- Isolierung des ausgefallenen Niederschlages und Waschen mit Wasser,
- Trocknen des Niederschlages und intensives Schütteln mit Chloroform,
- Isolierung des Niederschlages und Trocknen,
- Umkristallisieren mit einem Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol,

unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel V,

gewonnen durch Umsetzung mit Dibrommethan,

worin R₇, R₈, R₉ und R₁₀ Wasserstoff und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

bzw. der Verbindung der allgemeinen Formel VI,

gewonnen durch Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan

worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ Wasserstoff und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

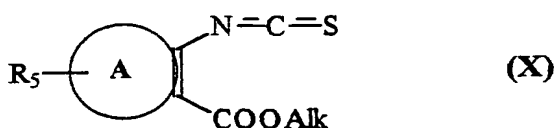
Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. VI in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren,
 worin R_1 , R_2 , R_4 Wasserstoff, R_3 Mercapto, n 1 oder 2 und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

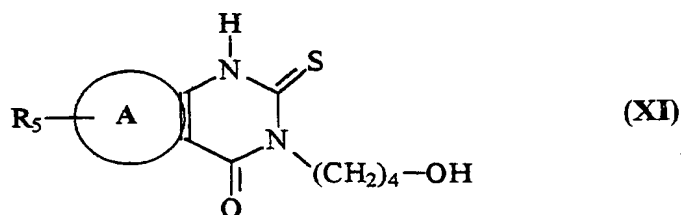
worin Alk^* n-Butylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), X Mercapto und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,
 ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(D) Umsetzung von 2-Isothiocyanato-1-carbonsäureester der allgemeinen Formel X,



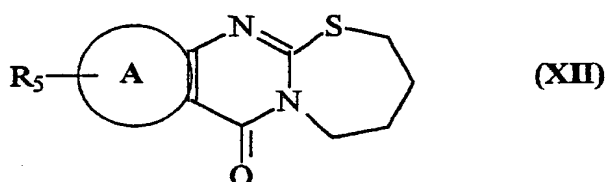
worin Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,
 mit 4-Aminobutan-1-ol bei Raumtemperatur unter intensivem und längerem Rühren

- Hinzufügen von Wasser unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes und Isolieren des Kristallisates,
- Hinzufügen von wäßriger Natriumcarbonatlösung zum Kristallisat bis etwa pH 9,
- Isolieren des Kristallisates, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-a]pyrimidin-7-one der allgemeinen Formel XII,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel XII in sehr verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser wäßrigen Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

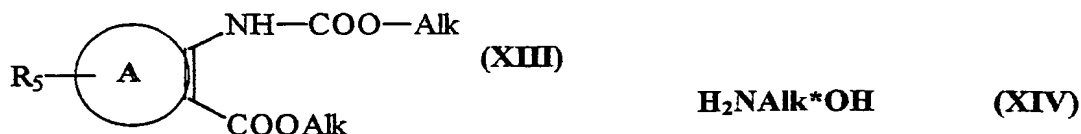
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats

unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren,
worin

Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(E) Umsetzung von 2-Alkoxycarbonylamino-1-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel XIII,



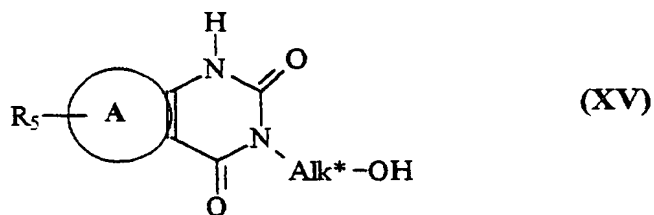
worin Alk Alkyl (C₁-C₃) und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit Aminoalkanolen der allgemeinen Formel XIV,

worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)) bedeuten,

durch Erwärmen in prinzipiell bekannter Reaktion,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Zugabe von Wasser und verdünnter Salzsäure bis etwa pH 4,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω-Hydroxyalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XV,

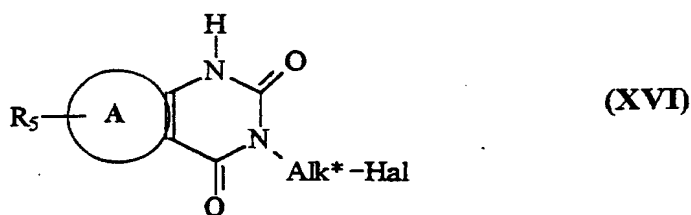


worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)) und

A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XV mit konzentrierter Salzsäure, Phosphortrichlorid oder Phosphoroxidchlorid, vorzugsweise jedoch mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure, durch

- Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω-Haloalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XVI,



worin Hal Chlor oder Brom und Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI in einem hochsiedenden, polaren Lösungsmittel mit Thioharnstoff,

- Erhitzen unter Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Zugabe von Wasser und verdünnter Natronlauge bis zum Erreichen eines alkalischen pH-Wertes,
- Nach Aufklaren der Lösung filtrieren und
- Zugabe von verdünnter Salzsäure bis etwa pH 3,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren
worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib worin R₃ bzw. X jeweils Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAlkCONHOH) und R₁, R₂, R₄, Alk und n bzw. Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(F) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib,

worin R₃ Mercapto und R₁, R₂, R₄, Alk und n bzw. Alk* A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit N-Hydroxyhalogencarbonsäureamiden, vorzugsweise 2-Chlor-N-Hydroxyacetamid (ClCH₂CONHOH),

- jeweils in Pyridin oder in
- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
- bei Raumtemperatur,
- Abdestillieren des Lösungsmittels,
- Zugabe von Wasser,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib oder ihrer Tautomeren,

worin R₃ bzw. X Hydroxyaminoacylalkylthio bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch eine oder mehrere der nachstehenden Maßnahmen:

(a) Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Benzoylisothiocyanat erfolgen in absolutiertem Aceton.

(b) Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erfolgen in absolutiertem Dimethylformamid mit getrocknetem Kaliumcarbonat.

5. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen oder mehrere Verbindungen nach Ansprüchen 1 und/oder 2 sowie übliche Hilfs- und Trägerstoffe

6. Pharmazeutische Zubereitungen mit kollagenaseinhibierender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 2 enthalten.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/14344 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/00

LEISTNER, Siegfried [DE/DE]; Klingenthaler Strasse
1, 04346 Leipzig (DE). WIPPICH, Petra [DE/DE];
Fuhlsbütteler Damm 92, 22335 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08126

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. August 2000 (21.08.2000)

(74) Anwalt: NENNING, Peter; Lössniger Strasse 70, 04275
Leipzig (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaat (national): US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 494.1 26. August 1999 (26.08.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): IBFB GMBH PRIVATES INSTITUT FÜR
BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG UND BE-
RATUNG [DE/DE]; Karl-Heine-Strasse 99, 04229
Leipzig (DE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERRMANN, Kon-
rad [DE/DE]; Stieglitzstrasse 78, 04229 Leipzig (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

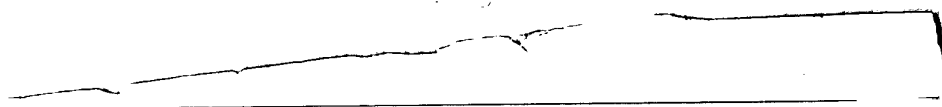
(54) Title: POLYCYCLIC PYRIMIDINE-2,4(1H, 3H)-DIONE WITH FUNCTIONALIZED ALKYL RADICALS IN 1- AND/OR
3-POSITION, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: MEHRCYCLISCHE PYRIMIDIN-2,4(1H, 3H)-DIONE MIT FUNKTIONALISIERTEN ALKYLRESTEN IN
1- UND/ODER 3-POSITION, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: Polycyclic pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione having functionalized alkyl radicals in 1-and/or 3-position; method for its
preparation and pharmaceutical preparations therefrom; the aim of the invention is to produce and characterize the title compounds
and determine their physiological activity. That aim is achieved by providing synthesis pathways, by producing the substances and by
providing the specific characteristics of the substance. In pharmaceutical preparations, the substances produced develop a remarkable
collagen-inhibiting effect. 1-(3-mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazoline-2,4(1H, 3H)-dione is cited as an example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung hat die Aufgabe, die Titelverbindungen herzustellen, zu charakterisieren und ihre physiolo-
gische Wirksamkeit zu bestimmen. Die Aufgabe wird gelöst durch die Angabe von Synthesewegen, Herstellung der Stoffe und An-
gabe substanzspezifischer Charakteristika. In pharmazeutischen Zubereitungen entwickeln die hergestellten Stoffe bemerkenswerte
kollagenaseinhibierende Wirkung. Als Beispiel wird 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H, 3H)-dion angeführt.

WO 01/14344 A2



09/835518
5650

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/14344 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/96,
495/04, A61K 31/517, A61P 37/00 // (C07D 495/04,
333:00, 239:00)

LEISTNER, Siegfried [DE/DE]; Klingenthaler Strasse
1, 04346 Leipzig (DE). WIPPICH, Petra [DE/DE];
Fuhlsbütteler Damm 92, 22335 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08126

(74) Anwalt: NENNING, Peter; Lössniger Strasse 70, 04275
Leipzig (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. August 2000 (21.08.2000)

(81) Bestimmungsstaat (national): US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 494.1 26. August 1999 (26.08.1999) DE

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): IBFB GMBH PRIVATES INSTITUT FÜR
BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG UND BE-
RATUNG [DE/DE]; Karl-Heine-Strasse 99, 04229
Leipzig (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 7. Juni 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERRMANN, Kon-
rad [DE/DE]; Stieglitzstrasse 78, 04229 Leipzig (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: POLYCYCLIC PYRIMIDINE-2,4(1H, 3H)-DIONE WITH FUNCTIONALIZED ALKYL RADICALS IN 1- AND/OR
3-POSITION, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: MEHRCYCLISCHE PYRIMIDIN-2,4(1H, 3H)-DIONE MIT FUNKTIONALISIERTEN ALKYLRESTEN IN
1- UND/ODER 3-POSITION, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: Polycyclic pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione having functionalized alkyl radicals in 1-and/or 3-position; method for its
preparation and pharmaceutical preparations therefrom; the aim of the invention is to produce and characterize the title compounds
and determine their physiological activity. That aim is achieved by providing synthesis pathways, by producing the substances and by
providing the specific characteristics of the substance. In pharmaceutical preparations, the substances produced develop a remarkable
collagen-inhibiting effect. 1-(3-mercapto-prop-1-yl)-3-methyl-chinazoline-2,4(1H, 3H)-dione is cited as an example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung hat die Aufgabe, die Titelverbindungen herzustellen, zu charakterisieren und ihre physiolo-
gische Wirksamkeit zu bestimmen. Die Aufgabe wird gelöst durch die Angabe von Synthesewegen, Herstellung der Stoffe und An-
gabe substanzspezifischer Charakteristika. In pharmazeutischen Zubereitungen entwickeln die hergestellten Stoffe bemerkenswerte
kollagenaseinhibierende Wirkung. Als Beispiel wird 1-(3-Mercapto-prop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H, 3H)-dion angeführt.

WO 01/14344 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/08126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D239/96 C07D495/04 A61K31/517 A61P37/00 //(C07D495/04, 333:00, 239:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DD 293 816 A (ARZNEIMITTELWERKE DRESDEN) 12 September 1991 (1991-09-12) cited in the application page 1 -page 3 ---	1-3, 5, 6
A	EP 0 454 060 A (ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 30 October 1991 (1991-10-30) cited in the application claims; examples 1-14 ---	1-3, 5, 6
A	DD 293 824 A (ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 12 September 1991 (1991-09-12) page 1 -page 11 -----	1, 3, 5, 6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">1 March 2001</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">09/03/2001</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">Francois, J</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08126

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DD 293816	A	12-09-1991	NONE	
EP 454060	A	30-10-1991	DD 299060 A	26-03-1992
			DD 298783 A	12-03-1992
			DD 298784 A	12-03-1992
			DD 293811 A	12-09-1991
			DD 293726 A	12-09-1991
			AT 140000 T	15-07-1996
			DE 59107970 D	08-08-1996
			HU 57192 A,B	28-11-1991
			JP 2991806 B	20-12-1999
			JP 5125059 A	21-05-1993
			PL 289988 A	27-01-1992
			PL 166839 B	30-06-1995
			US 5306721 A	26-04-1994
			RU 2058981 C	27-04-1996
DD 293824	A	12-09-1991	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int .tionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08126

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/96 C07D495/04 A61K31/517 A61P37/00
 //(C07D495/04, 333:00, 239:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DD 293 816 A (ARZNEIMITTELWERKE DRESDEN) 12. September 1991 (1991-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 -Seite 3 ----	1-3,5,6
A	EP 0 454 060 A (ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 30. Oktober 1991 (1991-10-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 1-14 ----	1-3,5,6
A	DD 293 824 A (ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 12. September 1991 (1991-09-12) Seite 1 -Seite 11 -----	1,3,5,6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. ionalales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08126

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DD 293816	A	12-09-1991	KEINE		
EP 454060	A	30-10-1991	DD	299060 A	26-03-1992
			DD	298783 A	12-03-1992
			DD	298784 A	12-03-1992
			DD	293811 A	12-09-1991
			DD	293726 A	12-09-1991
			AT	140000 T	15-07-1996
			DE	59107970 D	08-08-1996
			HU	57192 A,B	28-11-1991
			JP	2991806 B	20-12-1999
			JP	5125059 A	21-05-1993
			PL	289988 A	27-01-1992
			PL	166839 B	30-06-1995
			US	5306721 A	26-04-1994
			RU	2058981 C	27-04-1996
DD 293824	A	12-09-1991	KEINE		